published: 30 September 2022
doi.org/10.56121/2181-2926-2022-5-05-10

Article

INTERLEUKIN-6 GENE POLYMORPHISM IN FUNCTIONAL CONSTIPATION IN CHILDREN

Navruzova Sh.I.[1], **Xamrayeva D.R.**[2]

1. Head of the Department of Pediatrics, Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan
2. Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan



Annotation: The authors studied the genetic marker C-174G of the IL-6 gene, the features of the distribution of the gene in functional constipation in children. The rarest genotype was homozygous for the C allele. In the group of healthy children, the C-genotype homozygous for the allele was more common than among patients. A positive association of the GG genotype (OR = 1.148) as well as the G allele (OR = 1.096) with functional constipation was shown. The presence of these allelic variants indicates an increased risk of developing functional constipation, the probability of a defect in the process of replacing guanine (G) with cytosine (C) is high.

Key words: children, gene, polymorphism, constipation, allele.

Academic Editor: Arzikulov A. Professor, Andijan State Medical Institute

Received: 11 September 2022
Accepted: 22 September 2022
Published: 30 September 2022



Введение. Частота встречаемости детей с констипацией в разных странах мира колеблется от 0,7 до 34% [6]. Каждый седьмой житель нашей планеты испытывает затруднение при дефекации. Согласно эпидемиологическим исследованиям, от 5 до 21 % взрослой популяции (в среднем 14 %) страдают запорами, хотя к врачу обращаются только 3–5 % [5].

По данным детских гастроэнтерологов, хроническими запорами страдает около 70 % детского населения [7].

Дети «перерастают» проблему запоров, не подтверждается длительными наблюдениями: у 30–52 % детей симптомы сохраняются в течение последующих 5 лет, около 25 % детей продолжают страдать запорами во взрослом возрасте [2].

Мегаколон является одной из причин хронических запоров у детей. Поэтому данный аспект проблемы носит не только медицинский, но и социальный характер [1].

Известно, что неблагоприятный генетический фон реализуется при взаимодействии с факторами среды, что проявляется формированием патологического фенотипа [3, 4]. С этой позиции актуальным считается изучение генетических особенностей синтеза цитокинов для прогноза осложнений запоров у детей

Цель исследования: изучить генетические аспекты формирования функциональных запоров у детей

Материалы и методы исследования: для изучения генетический детерминант у детей узбекской национальности прогенеотипировано 240 образцов ДНК: из них были 120-больных детей с функциональными запорами (экспериментальная группа), 120 здоровых детей (контрольная группа). Изучался генетический маркер C-174G гена IL-6, особенности распределения гена. Изучали генотипы GG, GC, CC. В экспериментальной группе были – 33 девочек и 87 мальчиков. Средний возраст больных детей составил 4,0± 1,5 года. Преобладающей возрастной группой были больные дети от 4 до 7 лет. Контрольная группа составила 120 детей, из них 45 девочек и 75 мальчиков. Средний возраст их составил 4,8 ± 1,0 года. Преобладающей возрастной группой, так же как и в экспериментальной группе, были дети 4–7 лет.

Результаты исследования: Распределение частот генотипов данных полиморфизмов и их соответствие популяционному равновесию Харди – Вайберга (РХВ) проводилось раздельно в экспериментальной и контрольной группах. Результаты данного анализа представлены в таблице 1.

В здоровой группе частота аллеля GG составляет 39,2%, аллель CC -18,3%, аллель – CG составляет- 42,5%.

В группе больных частота аллеля GG составляет 42,5%, аллель CC -15,0%, аллель – CG составляет- 42,5% (табл.1).

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей полиформизма C-174G гена IL-6

Показатели	Здоровые дети	Больные дети	χ2	P	OR
GG	39,2 (47)	42,5 (51)	0.276	=0.600	1.148
CG	42,5 (51)	42,5 (51)	0	=1,000	1.000
CC	18,3 (22)	15 (18)	0.480	=0.489	0.786
C	39,6 (95)	36,25 (87)	0.471	=0.493	0.889
G	60,4 (145)	63,75 (153)	0.366	=0.545	1.096

Примечание. χ2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов; OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению со здоровыми детьми с 95% доверительным интервалом.

Наиболее редким генотипом оказался гомозиготный по аллелью C. В группе здоровых детей чаще, чем среди больных, встречался гомозиготный по аллелью C-генотип. Была показана положительная ассоциация генотипа GG (OR = 1,148) а также аллели G (OR = 1,096) с функциональными запорами. Наличие этих аллельных вариантов свидетельствует о повышенном риске развития функциональных запоров. Следовательно, при ФЗ у детей вероятность дефекта в процессе замены гуанина (G) на цитозин (C) высокая.

Проведенное нами исследование показало, что максимальный уровень продукции IL-6 ассоциирован с гомозиготным по аллелью G генотипом

полиморфизма C-174G гена IL-6.

У носителей гомозиготного генотипа CC был обнаружен наиболее низкий уровень продукции IL-6.

В обеих группах распределение частот генотипа соответствовало критерию Харди – Вайнберга. Далее был проведен сравнительный анализ частот аллелей и частот генотипов в обеих выборках и их сравнительный анализ между собой. Получены отношения шансов (OR) (табл.2).

В результате имели место статистически достоверные различия между группами по частоте аллелей, критерий χ2 составил - 0.566 (p=0.452). Отношение шансов для мутантной аллели G составило 1.096.

По частотам генотипов также были выявлены статистически достоверные различия, χ2 составил 0.276 (P=0.600). Для генотипа GG отношение шансов 1,148.

В результате имели место статистически достоверные различия между группами по частоте аллелей, критерий χ2 составил - 0.566

Таблица 2

Сравнительная характеристика частот аллелей и частот генотипов полиморфизма гена IL-6 C-174G в экспериментальной и контрольной группах

Аллели	Частоты аллелей		Критерий различий χ2, (p)	OR
174 G	60,4 (145)	63,75 (153)	0.566 (p=0.452)	1.096
174 C	39,6 (95)	36,25 (87)		0.889
генотипы	Частоты генотипов		Критерий различий χ2, (p)	OR
	больные	контроль		
174 CG	51 (43)	51(43)	0.000 (P=1,000)	1.000
174 CC	18 (15)	22 (18)	0.480 (P=0.489)	0.786
174 GG	51 (43)	47 (39)	0.276 (P=0.600)	1.148

(p=0.452). Отношение шансов для мутантной аллели G составило 1.096.

По частотам генотипов также были выявлены статистически достоверные различия, χ2 составил 0.276 (P=0.600). Для генотипа GG отношение шансов 1,148.

Учитывая полученные данные, можно утверждать, что у лиц, имеющих мутантный генотип GG полиморфизма C-174G гена IL-6, риск заболеть запором составляет более чем 28:1. При этом у людей с генотипом CC отношение шансов составил всего 0,786.

Приведем пример из практики:

Больная Н, 9 лет (2013 года рождения). Поступила в отделении гастроэнтерологии БОДМПМЦ с жалобами со слов матери на боли в животе, периодическую задержку стула, беспокойство, потливость, сильный плач при акте дефекации, отсутствие кала в течении 4-5 дней.

Из анамнеза ребенок от 3-й беременности и родов. Родилась в срок путем кесарево сечения, доношенная, весом 4400 гр. Закричала сразу, к груди приложили в первые 2 часа после родов, активно сосала грудь матери. С 3-месячного возраста ребенок находится на смешанное кормление, ребенок получает искусственный смесь, с 5 месяцев в рацион ребенка включили мульти злаковые каши. Прививки получает не по календарю из- за ППЦНС и ЭКД, находится под наблюдением невролога и аллерголога. Отмечаются частые простуды, ОРЗ. Из-за запора мать использует свечи глицериновые per rectum. Регулярно обследуется и круглогодично получает лечение у педиатра, гастроэнтеролога по поводу запора и дискинезии желчного пузыря; у невролога по поводу астеноневротического синдрома; у эндокринолога по поводу отставания в росте; у аллерголога по поводу аллергического дерматита. Получила лечение по поводу энтеробиоза и лямблиоза. В возрасте 7 лет перенесла острый пиелонефрит. В последние 5 дней ребенок стал раздражительным, вялым, аппетит снижен, появилась рвота, тошнота, желтушность склер.

Объективно: общее состояние средней тяжести, ребенок беспокойный, кожа чистая, бледная, желтушной оттенки, слизистые оболочки губ бледные, сухие. Отмечается легкий цианоз носогубного

треугольника. Голова квадратная, лобные бугры выступают, форма грудной клетки цилиндрическая, сильно потеет. В легких выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены, имеется систолический шум на верхушке, пульс ритмичный, среднего наполнения и напряжения. Живот при осмотре большой, при пальпации болезненный, отмечается плотная консистенция вокруг пупка и в правой подвздошной области. Печень выступает из правого подреберья на 2 см, без болезненная. Стул нерегулярный, кал плотной консистенции с прожилками крови, 1 раз в 4-5 дней, после глицериновых свеч или клизмы. После опорожнения боль в животе стихает. Мочеиспускание регулярное, без болезненное.

Данные рентгенографических исследований приведены ниже:



Иммуногенетические исследования показали повышение IL-6 в 2,5 раза. IL-6-47,2 пг/мл (в контроле-18,9 пг/мл), IL-8-17,5 пг/мл (в контроле 15,5 пг/мл), TNF-α-29,0 пг/мл (в контроле 25,0 пг/мл). Генотип- GG.

Диагноз: Функциональный запор. Анемия 1 ст, полидефицитная. Дискинезия желчного пузыря. Холангит. Аллергический дерматит. Инфекция мочевых путей. Часто болеющий ребенок. Астено-невротический синдром. Задержка физического роста.

2-пример родственный: брат Н, Ж- 2004 года рождения. Поступил на амбулаторный прием с жалобами на угревые сыпи на лице, периодические боли в животе, затрудненый акт дефекации из-за запора, тошнота, головная боль.

Из анамнеза ребенок от 2-й беременности и родов. Родился в срок доношенный, весом 4800 гр. Закричал сразу, к груди приложили в первые 30 минут после родов, активно сосал грудь матери. С 2-месячного возраста ребенок находится на искусственное кормление, ребенок получил искусственный смесь, с 4 месяцев в рацион ребенка включили блюда прикорма, мульти злаковые каши. Прививки получает по календарю. Отмечаются частые простуды, ОРЗ. Регулярно обследуется и круглогодично получает лечение у педиатра, гастроэнтеролога по поводу запора и дискинезии желчного пузыря; у аллерголога по поводу аллергического дерматита и юношеские угревые высыпания на лице. Получил лечение по поводу энтеробиоза и лямблиоза.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожа чистая, бледная, на лице имеются много угревой сыпи красно розово-

го цвета, местами имеются признаки воспаления кожи лица. Голова обычной формы, грудная клетка цилиндрическая. В легких выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены, имеется систолический шум на верхушке, пульс ритмичный, среднего наполнения и напряжения. Живот при осмотре обычной формы, при пальпации болезненный, отмечается плотная консистенция вокруг пупка. Печень выступает из правого подреберья на 1 см, без болезненная. Стул нерегулярный, кал плотной консистенции с прожилками крови, 1 раз в 3-4 дней, после глицериновых свеч или клизмы. После опорожнения боль в животе стихает. Мочеиспускание регулярное, без болезненное.

Данные лабораторных и функциональных исследований приведены ниже:

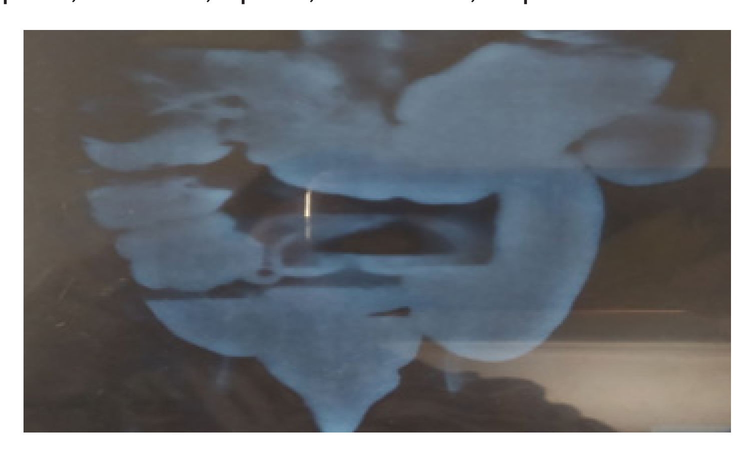
IL-6-40,9 пг/мл (в контроле-18,9 пг/мл),

IL-8-23,1 пг/мл (в контроле 15,5 пг/мл),

TNF-α-44,0 пг/мл (в контроле 25,0 пг/мл).

Генотип- CG

Иммуногенетические исследования показали повышение IL-6 в 2,2 раза, IL-8 в 1,5 раза, TNF-α в 1,76 раза.



Диагноз: Функциональный запор. Анемия 1 ст, полидефицитная. Аллергический дерматит. Юношеские угри.

Таким образом, установлено, что мутантный аллель G ассоциирован с риском развития запоров. Наличие мутантного генотипа данного гена может служить прогностическим признаком развития послеоперационных осложнений, что необходимо учитывать при формировании тактики хирургического лечения.

Заключение: установлено значительное изменение соотношения аллельных вариантов 174 G/C гена IL-6 у больных с функциональным запором. Полученные данные вскрывают новые механизмы реализации предрасположенности человека к развитию осложнений запоров и позволяют сделать предположение о причинах избирательности развития запора среди лиц, проживающих в одинаковых социальных условиях, ведущих сходный образ жизни и при равноценном воздействии общеизвестных факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акилов Х.А., Саидов Ф.Х. Диагностика и методы лечения мегаколон у детей //Shoshilinch tibbiyot axborotnomasi, 2016, IX (3).- с.125-131.

2. Белоусова О.Ю. Современный взгляд на функциональные за-

поры у детей раннего возраста: особенности вскармливания и принципы немедикаментозной коррекции//Журнал Здоровье ребенка, ISSN 2224-0551, N1 (60). - 2015.-140-148.

3. Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. 2010. Т. 6, № 45. С. 19-21.

4. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Роль генетических маркеров в ранней диагностике атопических заболеваний //Педиатрия. 2006. № 3. С. 87-91.

5. Руденко Н.Н. Лечение хронического запора: от теории к практике / Н.Н. Руденко, О.В. Томаш, А.Э. Дорофеев // Новости медицины и фармации. - 2013.- № 457. Гастроэнтерология. - С. 37-39.

6. Эрдес С.И., Мацукатова Б.О. Распространенность и особенности запоров у детей в России: результаты популяционного исследования. Вопросы современной педиатрии, 2010, 9(4): 50-6. /Erdes SI, Matsukatova BO. The prevalence and characteristics of constipation in children in Russia: results of population-based study. Voprosy Sovremennoy Pediatrii, 2010, 9 (4): 50-6.

7. Bongers M.E.J., Benninga M.A. Long-term follow-up and course of life in children with constipation // JPGN. - 2011.- 53 (2). -55-56.